

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

AL

(11)Publication number : 09-315928

(43)Date of publication of application : 09.12.1997

(51)Int.Cl.

A61K 7/00
A61K 31/20
A61K 35/64
C12N 9/99

(21)Application number : 08-133746

(71)Applicant : API KK

(22)Date of filing : 28.05.1996

(72)Inventor : YONEKURA MASAMITSU
WATANABE YASUHIRO
KANAE JUN

(54) TYROSINASE-ACTIVITY INHIBITOR AND BEAUTIFYING COSMETICS USING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a tyrosinase-activity inhibitor that develops excellent tyrosinase-activity inhibitory action, and is useful as a beautifying cosmetic material by the use of a carboxylic acid of a specific structure which is obtained from royal jelly.

SOLUTION: This tyrosinase-activity inhibitor comprises one or more carboxylic acids selected from a group of C8 or C10 carboxylic acids consisting of o-hydroxydecanic acid, decanic acid, 2-decenoic acid, 3-hydroxydecanoic acid, sebacic acid, trans-2-octenic acid, octanoic acid, 3-hydroxyoctanoic acid and suberic acid. These carboxylic acids are preferably royal jelly-derived compounds obtained from royal jelly by extraction. The extract from royal jelly has no skin irritation, and has excellent adaptability to skin. It is preferable to add approximately 1-20wt.% of this tyrosinase-activity inhibitor to a beautifying cosmetic.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 17.02.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 08.03.2005

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3693754

[Date of registration] 01.07.2005

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2005-05249

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 25.03.2005

[Date of extinction of right]

Japanese Patent Kokai No. 315928/97

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-315928

(43) 公開日 平成9年(1997)12月9日

| | | | |
|----------------------------|------|-----------|-----|
| (51) Int. Cl. ⁶ | 識別記号 | F I | |
| A61K 7/00 | | A61K 7/00 | C |
| | | | X |
| 31/20 | AED | 31/20 | AED |
| 35/64 | ADA | 35/64 | ADA |
| C12N 9/99 | | C12N 9/99 | |
| 審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全5頁) | | | |

| | | | |
|-----------|-----------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平8-133746 | (71) 出願人 | 591045471 アビ株式会社 岐阜県岐阜市加納桜田町1丁目1番地 |
| (22) 出願日 | 平成8年(1996)5月28日 | (72) 発明者 | 米倉 政実 茨城県稲敷郡阿見町阿見3998番地 |
| | | (72) 発明者 | 渡辺 泰宏 岐阜市加納桜田町1丁目1番地 アビ 株 式会社内 |
| | | (72) 発明者 | 金枝 純 岐阜市加納桜田町1丁目1番地 アビ 株 式会社内 |
| | | (74) 代理人 | 弁理士 恩田 博宣 |

(54) 【発明の名称】 チロシナーゼ活性阻害剤およびそれを用いた美白化粧品

(57) 【要約】

【課題】 チロシナーゼ活性阻害作用に優れたチロシナーゼ活性阻害剤を提供する。また、皮膚刺激性がなく自然志向を有するとともに、変色の抑制などの品質を向上させることができるチロシナーゼ活性阻害剤およびそれを用いた美白化粧品を提供する。

【解決手段】 チロシナーゼ活性阻害剤は、デカン酸やオクタン酸などで代表される炭素数が8又は10のカルボン酸よりなる。このカルボン酸は、天然のロニアルゼリーから抽出される化合物であることが望ましい。美白化粧品は、これらのチロシナーゼ活性阻害剤を含有するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 10-ヒドロキシデカン酸、デカン酸、2-デセン酸、3-ヒドロキシデカン酸、セバチン酸、トランス-2-オクテン酸、オクタン酸、3-ヒドロキシオクタン酸およびスベリン酸からなる炭素数が 8 または 10 のカルボン酸類より選択される 1 種以上のカルボン酸よりなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項 2】 前記カルボン酸がローヤルゼリー由来の化合物である請求項 1 に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項 3】 請求項 1 又は請求項 2 に記載のチロシナーゼ活性阻害剤を含有する美白化粧品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、メラニンの生成を抑制するためのチロシナーゼ活性阻害剤およびそれを用いた美白化粧品に関するものである。

【0002】

【従来の技術】メラニンは、毛髪や肌の色を決定している色素である。この色素は、皮膚の表皮基底層に存在するメラノサイトにおいて過剰な光や紫外線に反応して生成される。メラニンの生成過程は、チロシンを前駆体として、チロシン→L-ドーパ→ドーパキノン→ドーパクロム→5, 6-ジヒドロキシインドール→インドール-5, 6-キノン→メラニンの過程を経て生成される。

【0003】この過程において、チロシン→L-ドーパ→ドーパキノンの過程でチロシナーゼが関与し、以下の過程は自動酸化によってなされる。そのために、メラニン生成抑制物質の検索を行なう際にチロシナーゼの活性阻害を見る方法が採られてきた。チロシナーゼ活性阻害作用を有することは、美白効果の重要な因子であり、ここ十数年来、美白化粧品の主力をなす制御法となっている。

【0004】チロシナーゼ活性阻害作用に基づくメラニン生成抑制物質として代表的なものには、アルブチン、コウジ酸、アスコルビン酸などがあり、それぞれの化合物に対する関連特許も多く出願され、実際これらを配合した化粧品が製品化されている。また、カルボン酸の関与するメラニン生成抑制作用については、三島の報告（特公平 2-193917 号公報）があるが、そこに示されているカルボン酸は、炭素数 12 乃至 22 の不飽和脂肪酸類と酢酸類、乳酸類、ピルビン酸類に関するものであるだけでなく、その作用機構がチロシナーゼの生成を抑制するものである。チロシナーゼ活性阻害剤は、現在、主にその美白効果を期待して研究開発がなされている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】ところが、前記アスコルビン酸は、その還元作用によってチロシナーゼ活性を阻害するが、その作用は十分なものとはいえない。ま

た、アルブチンもチロシナーゼ活性阻害作用を有するが、その効果は不十分なものである。さらに、コウジ酸は、天然物であるだけでなく、チロシナーゼ活性阻害作用も優れているが、味噌や醤油などに色と風味を与えるコウジカビの培養液から単離されたもので、鉄分が存在すると茶褐色に変色したりして品質が低下するおそれがある。このため、天然物由来の物質の中でその品質が良く、優れたチロシナーゼ活性阻害作用を有するものの開発が望まれていた。

10 【0006】この発明は、以上のような従来技術に存在する問題に着目してなされたものである。その目的とするところは、チロシナーゼ活性阻害作用に優れたチロシナーゼ活性阻害剤を提供することにある。その他の目的とするところは、皮膚刺激性がなく自然志向を有するとともに、変色したりするおそれが少ない品質の良いチロシナーゼ活性阻害剤およびそれを用いた美白化粧品を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】上記の目的を達成するために、請求項 1 に記載の発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、10-ヒドロキシデカン酸、デカン酸、2-デセン酸、3-ヒドロキシデカン酸、セバチン酸、トランス-2-オクテン酸、オクタン酸、3-ヒドロキシオクタン酸およびスベリン酸からなる炭素数が 8 または 10 のカルボン酸類より選択される 1 種以上のカルボン酸よりなるものである。

【0008】請求項 2 に記載の発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、前記カルボン酸がローヤルゼリー由来の化合物よりなるものである。請求項 3 に記載の発明の美白化粧品は、請求項 1 及び請求項 2 に記載のチロシナーゼ活性阻害剤を含有するものである。

【0009】従って、請求項 1 に記載のチロシナーゼ活性阻害剤は特定のカルボン酸よりなり、優れたチロシナーゼ活性阻害作用を発現し、カルボン酸がチロシンからドーパキノンが生成する過程でチロシナーゼの活性を阻害する。その結果、メラニンの生成が抑制される。

【0010】また、請求項 2 に記載のチロシナーゼ活性阻害剤は、ローヤルゼリー由来のカルボン酸であるが、前記特定のカルボン酸を含有していることから、優れたチロシナーゼ活性阻害作用を有する。しかも、ローヤルゼリーは、医薬品や健康食品としても広く利用されており、ローヤルゼリー由来の化合物は、皮膚刺激性がなく自然志向に合致するものである。

【0011】さらに、請求項 3 に記載の美白化粧品は請求項 1 または 2 に記載のチロシナーゼ活性阻害剤を含有し、皮膚に良く吸収されてチロシナーゼの活性阻害作用が発現され、美白効果が得られる。

【0012】

【発明の実施の形態】以下に、この発明の実施形態について詳述する。チロシナーゼ活性阻害剤は、10-ヒド

ロキシデカン酸、デカン酸、2-デセン酸、3-ヒドロキシデカン酸、セバチン酸、トランス-2-オクテン酸、オクタン酸、3-ヒドロキシオクタン酸およびスベリン酸からなる炭素数が8または10のカルボン酸類より選択される1種以上のカルボン酸を含有する。これらのカルボン酸は、二重結合、カルボキシル基またはヒドロキシル基を有しており、目的に応じてそれらのうちの1種類を選択して用いたり、2種以上を適宜選択して用いることができる。

【0013】このカルボン酸類は、ローヤルゼリーから抽出して得られるローヤルゼリー由来の化合物であることが、天然物より得られる自然志向のものであるため望ましい。すなわち、ローヤルゼリーからの抽出物は、皮膚刺激性がなく、肌への適用性に優れている。これらのチロシナーゼ活性阻害剤は、チロシナーゼの活性を阻害することによってメラニンの生成を抑制することができるために美白効果を発揮することができる。

【0014】ここで、ローヤルゼリーからカルボン酸類を抽出する方法について説明する。まず、生ローヤルゼリーにアルコールを加えて流動性をよくする。次いで、これを限外濾過法や精密濾過法による処理をして得られた濾液を減圧濃縮し、冷却することによってカルボン酸類が結晶として得られる。なお、限外濾過法とは、1~10³ nmの孔径を有する多孔性の高分子膜よりなる限外濾過膜を用いて粒子を濾過する方法であり、精密濾過法は、0.02~10 μm孔径を有する多孔性の高分子膜よりなる精密濾過膜を用いて粒子を濾過する方法である。

【0015】次に、美白化粧品は、化粧基材に上記のようなチロシナーゼ活性阻害剤を含有させることにより得られる。化粧基材としては、乳液、化粧水、クリームなどが使用される。チロシナーゼ活性阻害剤の含有量は、1~20重量%の範囲が好ましい。1重量%未満ではチロシナーゼの活性を阻害する作用が低く、十分な美白効果が得られず、20重量%を越えても、そのような効果は向上せず、かえってコストが上昇する。

【0016】美白化粧品の形態は、乳液状、クリーム状、粉末状などのいずれであってもよい。このような美白化粧品を肌に塗ることにより、美白化粧品中のチロシナーゼ活性阻害剤が肌に吸収され、肌の表面に生成するメラニンを抑制する。従って、肌を色白に保つことができる。

【0017】なお、チロシナーゼの活性は、L-ドーパを基質とし、酵素反応の結果生成するドーパクロムの量を測定し、その分子吸光係数から計算される。すなわち、リン酸緩衝液にチロシナーゼとチロシナーゼ阻害剤を加えて反応させた後、L-ドーパを加えて反応させる。続いて、50%酢酸を加えて反応を止め、475 nm

mにおける吸光度を測定する。そして、チロシナーゼ阻害剤を加えることによって得られる吸光度の減少量からチロシナーゼ活性阻害の程度を求めることができる。

【0018】美白効果の確認は、一般的な化粧用クリームにチロシナーゼ活性阻害剤を加えたパネルテスト、つまり複数のパネルに化粧品を使用してもらい、その判定結果に基づいて行なわれる。

【0019】このようにして得られるチロシナーゼ活性阻害剤及び美白化粧品によれば、次のような効果が発揮される。

(1) 10-ヒドロキシデカン酸、デカン酸、2-デセン酸、3-ヒドロキシデカン酸、セバチン酸、トランス-2-オクテン酸、オクタン酸、3-ヒドロキシオクタン酸およびスベリン酸からなる炭素数が8または10の特定のカルボン酸類は、長鎖脂肪族化合物であって、二重結合、カルボキシル基、ヒドロキシル基などを有している。このようなカルボン酸類の特定構造に基づいて、チロシナーゼ活性阻害剤は皮膚に良く吸収され、優れたチロシナーゼ活性阻害作用が発揮される。

(2) ローヤルゼリーから抽出された化合物には、炭素数が8または10のカルボン酸類が多く含まれており、優れたチロシナーゼ活性阻害作用を有する。

(3) ローヤルゼリーは、働き蜂が産生する天然物であり、そのローヤルゼリーから抽出された化合物は、自然志向に合致し、皮膚に対する刺激性が少ない。

(4) ローヤルゼリー由来のカルボン酸類は、蜂蜜と同様に蜂の産生物に基づくものであり、味噌や醤油に基づくコウジ酸に比べて変色がなく、品質が高い。

(5) 前記カルボン酸類は、チロシナーゼ活性阻害作用に優れていることから、メラニンの生成を効果的に抑制でき、それに基づいて優れた美白効果を発揮することができる。

【0020】

【実施例】

(実施例1) 生ローヤルゼリー1 kgに95重量%エタノール3 kgを加えて溶解した後、珪藻土濾過し、さらに孔径5 μm以下の精密濾過膜を用いて精密濾過し、3.42 kgの濾液を得た。これを減圧濃縮して63 gのローヤルゼリー抽出物の結晶を得た。この結晶中には、30重量%の10-ヒドロキシデセン酸を初めとするカルボン酸が含まれている。

【0021】ローヤルゼリー中に含まれるカルボン酸の構成比を以下の表1に示す。このようにして、炭素数が8または10のカルボン酸よりなるチロシナーゼ活性阻害剤を得た。

【0022】

【表1】

| 成 分 | 構成比 (重量%) |
|-----------------|-----------|
| 10-ヒドロキシデセン酸 | 30 |
| グルコン酸 | 24 |
| 10-ヒドロキシデカン酸 | 22 |
| 8-ヒドロキシオクタン酸 | 4 |
| p-ヒドロキシ安息香酸 | 3 |
| 3-ヒドロキシデカン酸 | 2 |
| 3, 10-ヒドロキシデカン酸 | 2 |
| その他 | 13 |

【0023】(実施例2～10および比較例1)次に、実施例2～10として、表2に示す炭素数が8または10のカルボン酸よりなるチロシナーゼ活性阻害剤を調製した。

【0024】また、比較例1として、従来のアルブチンよりなるチロシナーゼ活性阻害剤を調製した。

(試験例1)以下に示す試験法により、アルブチン、上記実施例1～10および比較例1の各試料についてそのチロシナーゼ活性阻害作用を確認した。すなわち、0.104M 磷酸緩衝液 (pH 6.0) 2.7ml にチロシナーゼ溶液 0.1ml と試料溶液 0.1ml を加え、2

5℃で5分間インキュベートしたのち、30mM L-ドーパ溶液 0.1ml を加え、25℃で15分間反応を行なった。

【0025】次に、50%酢酸 0.26ml を加えて酵素反応を止め、475nmにおける吸光度を測定し、チロシナーゼ活性を50%阻害する試料濃度を求めた。その結果を表2に示す。表2中の+は、阻害するがIC₅₀が求められないことを示し、±は、阻害が僅かであることを示している。

【0026】

【表2】

| 実施例 または 比較例 | 試 料 | IC ₅₀ 濃度 (mM) |
|-------------------|--------------|--------------------------|
| 実施例1 | ローヤルゼリー抽出物 | 1.20 |
| 実施例2 | 10-ヒドロキシデカン酸 | 1.40 |
| 実施例3 | デカン酸 | 1.70 |
| 実施例4 | 2-デセン酸 | 0.90 |
| 実施例5 | 3-ヒドロキシデカン酸 | ± |
| 実施例6 | セバチン酸 | 2.15 |
| 実施例7 | トランス-2-オクテン酸 | 1.20 |
| 実施例8 | オクタン酸 | 1.70 |
| 実施例9 | 3-ヒドロキシオクタン酸 | ± |
| 実施例10 | スベリン酸 | 3.15 |
| 比較例1 | アルブチン | + |

【0027】表2に示したように、実施例2～10における炭素数8又は10のカルボン酸類には程度の差はあるが、比較例1のアルブチンに比べて優れたチロシナーゼ活性阻害効果がある。また、実施例1のローヤルゼリーから抽出されたカルボン酸類にも同様の効果が得られる。

(実施例11) 実施例1より得られたローヤルゼリー抽出物を配合した美白クリームを、以下の処方に従って製造した。なお、合計量が100重量部となるようにした。

(1) 処方

| | | |
|----|---------------|-------|
| 油相 | スクワラン | 20重量部 |
| | オリーブ油 | 4重量部 |
| | ローヤルゼリー抽出物 | 4重量部 |
| | グリセリンモノステアレート | 4重量部 |
| 水相 | キサンタンガム | 1重量部 |
| | 香料、防腐剤 | 適量 |
| | 精製水 | 65重量部 |

(2) 調製法

まず、油相成分を均一に混合し、75℃で5分間加熱攪拌する。次いで、この溶液に水相成分(75℃)を加え、均一になるまで乳化してクリーム状の美白化粧品を得た。

(試験例2) 実施例11で得られたクリームとローヤルゼリーを配合しない基剤クリームを用いて美白効果のテストを行なった。パネラーは20名の女性で3カ月間連続して使用し、美白効果を確認した。そして、パネラーが色黒、シミ、ソバカスの改善に有効と判断した場合、やや有効と判断した場合および無効と判断した場合の3つに区分した。その結果を表3に示す。

【0028】

【表3】

| | 効 能 | 実施例 1 1 のクリーム | 基剤 クリーム |
|------|--------------------|---------------------|---------------------|
| 美白効果 | 有 効 やや有効 無 効 | 1 4 人 3 人 3 人 | 0 人 3 人 1 7 人 |

【0029】表3から明らかなように、実施例11のクリームは、色黒、シミ、ソバカスの改善に優れた美白効果を発揮することが確認された。なお、このテストにおいては、皮膚に好ましくない反応は全く観察されなかった。

【0030】さらに、前記実施形態より把握される技術的思想について以下に記載する。

(1) 前記カルボン酸類は、二重結合を有する化合物である請求項1に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

【0031】このように構成した場合、カルボン酸の前記特定構造と二重結合との相互作用により、チロシナーゼの活性阻害作用を向上させることができる。

(2) 前記カルボン酸類は、炭素数が10のカルボン酸より選択される1種以上の化合物である請求項1に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

【0032】このように構成した場合、カルボン酸の前記特定構造と所定の炭素数を有する長鎖化合物との相互作用により、チロシナーゼの活性阻害作用を高めることができる。

(3) 前記カルボン酸類は、ヒドロキシル基を有する化合物である請求項1に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

【0033】このように構成した場合、カルボン酸の特定構造とヒドロキシル基との相互作用により、チロシナーゼの活性阻害作用を向上させることができる。

(4) 前記カルボン酸類は、生ローヤルゼリーにアル

コールを加えた後、濾過処理した濾液を濃縮して得られたものである請求項2に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

【0034】このように構成すれば、ローヤルゼリー由来のカルボン酸類を効率良く取得することができる。

(5) 前記濾過処理は、限外濾過法または精密濾過法によるものである上記(4)に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

【0035】このように構成した場合、ローヤルゼリー由来のカルボン酸類をより効率良く取得することができる。

【0036】

【発明の効果】この発明は、以上のように構成されているため、次のような効果を奏する。請求項1に記載の発明のチロシナーゼ活性阻害剤によれば、特定構造を有する炭素数が8または10のカルボン酸類を用いることによって優れたチロシナーゼ活性阻害作用を発揮することができる。

【0037】請求項2に記載のチロシナーゼ活性阻害剤および請求項3に記載の美白化粧品によれば、優れたチロシナーゼ活性阻害作用に基づく美白効果を得ることができるとともに、ローヤルゼリーから抽出された化合物を用いることによって、皮膚刺激性を抑制して自然志向に合致し、変色を抑制できるなどの品質を向上させることができる。